



УДК 616.1-092

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИДЕНТИФИКАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, Р.А. Мухамадияров, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная,
Е.А. Кондратьев, А.Д. Степанов, А.Г. Кутихин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В качестве потенциальных клеточных маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия целесообразно рассматривать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм, механочувствительных транскрипционных факторов, а также маркеров нитрозативного и окислительного стресса.
- В число вероятных клеточных маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия могут входить транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода, провоспалительные транскрипционные факторы, механочувствительные транскрипционные факторы, индуцибельные молекулы клеточной адгезии, компоненты базальной мембраны и основные эндотелиальные интегрины.
- Клеточными маркерами протромботической дисфункции эндотелия могут быть компоненты эндотелиального гликокаликса, а также мембранные и цитоплазматические анти- и протромботические молекулы, ответственные за регуляцию локального и системного гемостаза.

Резюме

В обзоре рассматриваются несколько групп потенциальных клеточных маркеров различных видов дисфункции эндотелия: вазоспастической, провоспалительной и протромботической. Проведен анализ научных данных по исследованию молекул, дифференциально экспрессируемых в дисфункциональных эндотелиальных клетках, приводятся результаты ретроспективного анализа соответствующей литературы в базе данных PubMed за последние 45 лет. Иммуногистохимический анализ развития вазоспастической дисфункции эндотелия подразумевает измерение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177), механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2), маркеров нитрозативного стресса (3-нитротирозин и 6-нитротриптофан), маркеров окислительного стресса (связанные с малондиальдегидом или метилглиоксалем белки, ксантиноксидаза и изоформы NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5). В качестве вероятных иммуногистохимических маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия предлагаются N-кадгерин как маркер мезенхимальных клеток в сочетании с потерей эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерина), транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода (Snail, Slug, Twist1 и Zeb1), провоспалительные транскрипционные факторы (NF- κ B, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4), NLRP3 как маркер инфламماسом, вышеуказанные механочувствительные транскрипционные факторы, индуцибельные молекулы клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, E-селектин), а также компоненты базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и эндотелиальные интегрины (α 2 β 1, α 3 β 1, α 5 β 1, α 9 β 1, α v β 3, α v β 5). В свою очередь, иммуногистохимический анализ протромботической дисфункции эндотелия может основываться на оценке экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (при помощи иммунофлюоресцентного окрашивания UEA-1, связывающегося с фукозилированными гликанами, или посредством иммуногистохимического окрашивания на синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1), а также на оценке экспрессии

Для корреспонденции: Лев Александрович Богданов, bogdanovleone@gmail.com; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Lev A. Bogdanov, bogdanovleone@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

его антитромботических (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73) или протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда). Верификацию иммуногистохимических маркеров, дифференциально экспрессируемых в контрольных и модельных животных, целесообразно осуществлять в ассоциации с электронной микроскопией в обратно-рассеянных электронах с целью установления ассоциативных и корреляционных связей между молекулярными маркерами и патоморфологическими изменениями.

Ключевые слова

Эндотелиальные клетки • Физиология эндотелия • Дисфункция эндотелия • Воспаление • Клеточные маркеры • Иммуногистохимия • Электронная микроскопия

Поступила в редакцию: 05.08.2024; поступила после доработки: 02.09.2024; принята к печати: 29.09.2024

CURRENT APPROACHES TO THE IDENTIFICATION OF CELLULAR MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, R.A. Mukhamadiyarov, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, E.A. Kondratiev, A.D. Stepanov, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Potential cellular markers of vasospastic endothelial dysfunction include endothelial NO synthase and its phosphorylated forms, mechanosensitive transcription factors, as well as markers of nitrosative and oxidative stress.
- Probable cellular markers of proinflammatory endothelial dysfunction may encompass transcription factors of the endothelial-mesenchymal transition, proinflammatory transcription factors, mechanosensitive transcription factors, inducible cell adhesion molecules, components of the basement membrane, and key endothelial integrins.
- Cellular markers of prothrombotic endothelial dysfunction may include components of the endothelial glycocalyx, as well as membrane and cytoplasmic anti- and prothrombotic molecules responsible for regulating local and systemic hemostasis.

Abstract

This review examines several groups of potential cellular markers for various types of endothelial dysfunction: vasospastic, proinflammatory, and prothrombotic. For this purpose, we screened the PubMed database for the respective publications over the past 45 years. Immunohistochemical analysis of the development of vasospastic endothelial dysfunction involves measuring the expression of endothelial NO synthase and its phosphorylated forms (serine-113/117, threonine-495, serine-632, serine-1176/1177), mechanosensitive transcription factors (KLF2, KLF4, and NRF2), markers of nitrosative stress (3-nitrotyrosine and 6-nitrotryptophan), and oxidative stress markers (proteins associated with malondialdehyde or methylglyoxal, xanthine oxidase, and isoforms of NADPH oxidase NOX1, NOX2, NOX4, and NOX5). Potential immunohistochemical markers of proinflammatory endothelial dysfunction include N-cadherin as a mesenchymal cell marker in combination with the loss of endothelial markers (CD31 and VE-cadherin), transcription factors of endothelial-mesenchymal transition (Snail, Slug, Twist1, and Zeb1), proinflammatory transcription factors (NF- κ B, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3, and STAT4), NLRP3 as a marker of inflammasomes, the aforementioned mechanosensitive transcription factors, inducible cell adhesion molecules (VCAM1, ICAM1, E-selectin), as well as components of the basement membrane (laminin, type IV collagen, nidogen-1, nidogen-2, perlecan, fibronectin) and endothelial integrins (α 2 β 1, α 3 β 1, α 5 β 1, α 9 β 1, α v β 3, α v β 5). Immunohistochemical analysis of prothrombotic endothelial dysfunction may rely on assessing the expression of components of the endothelial glycocalyx (via immunofluorescent staining with UEA-1, which binds to fucosylated glycans,

or through immunohistochemical staining for syndecan-1, heparan sulfate, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, perlecan, and glypican-1), as well as evaluating the expression of its antithrombotic (antithrombin III, tissue factor inhibitor, thrombomodulin, CD39, CD73) or prothrombotic proteins (heparanase, hyaluronidase, angiotensin-converting enzyme 2, von Willebrand factor). Verification of immunohistochemical markers differentially expressed in control and model animals should be conducted using electron microscopy of adjacent vascular segments to establish associative and correlative relationships between molecular and pathomorphological markers.

Keywords

Endothelial cells • Endothelial physiology • Endothelial dysfunction • Inflammation • Cellular markers • Immunohistochemistry • Electron microscopy

Received: 05.08.2024; received in revised form: 02.09.2024; accepted: 29.09.2024

Список сокращений

ЭК — эндотелиальных клеток ЭндоМТ — эндотелиально-мезенхимального перехода

Понятие о дисфункции эндотелия. Виды дисфункции эндотелия. Пусковые факторы, молекулярные признаки и патологические последствия дисфункции эндотелия.

Внутренняя выстилка сосудов и клапанов сердца (эндотелий) представляет собой полупроницаемый барьер, регулирующий обмен жидкости и метаболитов (в том числе питательных веществ) между циркулирующей кровью и органами (включая собственно сосудистую стенку), физиологическое функционирование которого имеет критическое значение для поддержания гомеостаза элементов системы кровообращения [1]. Физиологическое состояние эндотелиальных клеток (ЭК) в коронарных артериях поддерживается ламинарным потоком и циркулирующими цитопротективными факторами (к примеру, липопротеинами высокой плотности [2–4]). При различных патологических состояниях (к примеру, дислипидемии и эндотоксемии), острых (COVID-19) и хронических заболеваниях (сахарном диабете, хронической болезни почек, ожирении, старческой астении, гиперпаратиреозе и других) [5–9] и в сегментах с исходно турбулентным потоком крови (дуга аорты, бифуркации и ответвления сосудистого русла) [5, 6, 10] происходят изменения физиологического профиля генной и белковой экспрессии ЭК и развивается комплекс молекулярных изменений, объединяемых термином «дисфункция эндотелия» [1, 11–13]. Признаками дисфункциональных ЭК являются: 1) потеря целостности межклеточных контактов и повышение сосудистой проницаемости; 2) потеря атромбогенных свойств (в том числе за счет изменения состава или разрушения эндотелиального гликокаликса); 3) нарушение баланса между выделяемыми в микроокружение и системный кровоток вазоконстрикторами и вазодилататорами (в первую очередь за счет нарушения метаболизма монооксида азота (NO) и снижения его биодоступности); 4) повышение экс-

прессии молекул клеточной адгезии в сочетании с увеличением выделения провоспалительных цитокинов [1, 11–13].

В зависимости от этиологического фактора, молекулярных изменений в ЭК и патологических последствий дисфункцию эндотелия принято разделять на: 1) вазоспастическую (с преобладанием нарушения баланса между выделяемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, главным образом за счет снижения количества выделяемых вазодилататоров); 2) провоспалительную (с преобладанием повышения количества выделяемых цитокинов и увеличения экспрессии молекул клеточной адгезии, являющихся рецепторами для моноцитов, что сопровождается развитием эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндоМТ), потерей целостности межклеточных контактов и повышением сосудистой проницаемости); 3) протромботическую (с преобладанием снижения атромбогенных свойств эндотелиального гликокаликса и белков клеточной мембраны) [1, 11–13]. Разнообразие форм дисфункции эндотелия в том числе объясняется существенной молекулярной гетерогенностью эндотелия различных органов (непрерывный эндотелий капилляров кожи, мышц, легких, камер и клапанов сердца и центральной нервной системы; фенестрированный эндотелий желез внутренней секреции, кишечных микроворсинок и почечных клубочков; прерывистый эндотелий синусоидных капилляров печени, костного мозга и селезенки), эндотелия различных сосудов (артериального, венозного, лимфатического и микрососудистого эндотелия), а также эндотелия сосудистых сегментов с ламинарным и турбулентным потоком [14, 15]. К патологическим последствиям вазоспастической дисфункции эндотелия можно отнести артериальную гипертензию [1], в том числе легочную [16], и развитие периферических вазоспастических реакций. Провоспалительная дисфункция эндотелия вызы-

вает развитие хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности (в частности, отмечаемого при патологическом старении организма) и атеросклероза [1, 11, 12, 17–21]; кроме того, провоспалительный эндотелиальный фенотип наблюдается и при остром системном воспалении (к примеру, при сепсисе) [8, 9, 13]. Протромботическая дисфункция эндотелия наблюдается при COVID-19, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме и приводит к формированию тромбов (к примеру, вызывая развитие артериального тромбоза при COVID-19 или тромбоза глубоких вен) [8, 9, 13]. Таким образом, каждому из патофизиологических фенотипов дисфункции эндотелия соответствует свой клинический фенотип, хотя внутри одного клинического фенотипа может наблюдаться сочетание патофизиологических фенотипов дисфункции эндотелия (в частности, при COVID-19) с различным их вкладом в развитие патологического процесса и его последствий. С учетом постепенного старения населения развитых стран (включая РФ) и увеличения в них доли населения пожилого и старческого возраста актуальность всех видов дисфункции эндотелия в ближайшее время будет только возрастать, что требует разработки и апробации соответствующих видов терапии.

Проблемы определения дисфункции эндотелия на текущем этапе развития науки

Разработка подходов к коррекции дисфункции эндотелия при помощи изменения образа жизни или фармакологических вмешательств прежде всего требует объективной методологии ее определения. Несмотря на определенные успехи в определении циркулирующего маркера протромботической дисфункции эндотелия (нерасщепленных протеазами гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда), достигнутые российскими учеными [22–25], надежные циркулирующие маркеры вазоспастической и провоспалительной дисфункции эндотелия в научно-исследовательской и клинической практике на данный момент отсутствуют [1]. Предполагаемые циркулирующие биохимические маркеры (NO₂/NO₃, тетрагидробиоптерин, L-аргинин, асимметричный и симметричный диметиларгинин) *in vivo* отражают исключительно нарушения метаболизма монооксида азота (NO), но не свидетельствуют о наличии или отсутствии дисфункции эндотелия как таковой, обладая не самой высокой чувствительностью и специфичностью [1]. Аналогичные проблемы актуальны и при использовании циркулирующих маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия (интерлейкин-6, интерлейкин-8, MCP-1/CCL2 и растворимые молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 и sICAM-1), которые не являются специ-

фичными для эндотелия *in vivo* (так как выделяются и другими клеточными популяциями) либо характеризуются недостаточной концентрацией в сыворотке крови для стабильной детекции методом иммуноферментного анализа [1]. Продолжаются споры и в отношении инструментальных методов диагностики вазоспастической дисфункции эндотелия, поскольку при всем их разнообразии они основаны либо на инвазивных (коронарная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, канюляция плечевого ствола), дорогостоящих и недостаточно широко распространенных вмешательствах (позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография), либо недостаточно стандартизируемы (пальцевая плетизмография, измерение зависимой от потока вазодилатации плечевого ствола, оценка расширения артерий сетчатки под воздействием мерцающего света) [1].

Альтернативой циркулирующим маркерам или инструментальным методам исследования дисфункции эндотелия при проведении патофизиологического моделирования или доклинических испытаний могут стать клеточные маркеры, которые: 1) предоставляют возможность визуального подтверждения дисфункции эндотелия и оценки корреляции иммуногистохимических маркеров с данными объективного контроля посредством электронной микроскопии; 2) обладают значительно более высокой специфичностью вследствие прямой детекции в дисфункциональной клетке и (в ряде случаев) более высокой чувствительностью за счет высокой локальной концентрации и отсутствия разбавления молекулы в системном кровотоке. Помимо этого, определение ультраструктурных и иммуногистохимических признаков дисфункции эндотелия дает возможность оценить их корреляцию с циркулирующими маркерами этого патологического процесса. Выявление маркеров дисфункциональных эндотелиальных клеток позволит осуществлять анализ выраженности дисфункции эндотелия при моделировании различных патологических состояний, а также выполнять оценку эффективности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия и ее вклада в нормализацию клеточного, тканевого и системного гомеостаза в эксперименте. В число потенциальных клеточных (вернее, ассоциированных с ЭК) маркеров дисфункции эндотелия входят несколько групп белков, которые будут рассмотрены далее.

Потенциальные маркеры вазоспастической дисфункции эндотелия

Поскольку ключевым аспектом вазоспастической дисфункции эндотелия является снижение способности эндотелиальных клеток вырабатывать монооксид азота (NO), являющийся ключевым вазодилататором, целесообразно оценивать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ее фос-

фосфорилированной формы в позиции треонин-495, свидетельствующей об ингибировании ее активности [26–30]. Такой подход позволяет провести анализ синтеза данного фермента в ЭК в результате трансляции на рибосомах и его функционально значимые посттрансляционные модификации (в число которых также входит снижающее его активность фосфорилирование в позициях серин-113/117 и повышающее его активность фосфорилирование в позициях серин-632 и серин-1176/1177) [31–36]. Следует отметить, что транскрипционная регуляция синтеза эндотелиальной NO-синтазы в первую очередь осуществляется механочувствительными транскрипционными факторами KLF2 [37–40], KLF4 [40, 41] и NRF2 [42], снижение экспрессии которых также свидетельствует о развитии вазоспастической дисфункции эндотелия.

In vivo следует отметить невозможность измерения количества самого монооксида азота поскольку молекула NO после своего биосинтеза существует лишь несколько секунд [26]. Помимо оценки компонентов цепи синтеза NO, при оценке вазоспастической дисфункции эндотелия представляется также проводить анализ функциональной активности активных форм азота (reactive nitrogen species) [26]. К ним, в частности, относится пероксинитрит (ONOO^-), образующийся при разобщении сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы, когда данный фермент «переключается» на синтез супероксида ($\text{O}_2^{\cdot-}$) вместо NO [26]. Пероксинитрит (ONOO^-) в таком случае образуется из супероксида, генерируемого при разобщении сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы, и синтезируемого свободного NO [26]. Другими активными формами азота являются NO_2 и N_2O_3 , образующиеся при реакциях пероксинитрита (ONOO^-) с другими химическими соединениями [26]. Все активные формы азота также имеют очень короткий период жизни, и маркерами вызываемого ими нитрозативного стресса (по аналогии с индуцируемым активными формами кислорода окислительным стрессом) являются 3-нитротирозин и 6-нитротриптофан [26]. Кроме того, поскольку нитрозативный стресс неразрывно связан с окислительным стрессом через избыточный синтез супероксида при разобщении сигнального пути NO-синтазы, при анализе вазоспастической дисфункции эндотелия также целесообразен анализ функциональной активности активных форм кислорода посредством иммуногистохимического анализа экспрессии связанных с малондиальдегидом или метилглиоксальем белков, так как данная модификация отражает метаболизм свободных радикалов (супероксида $\text{O}_2^{\cdot-}$, пероксида водорода H_2O_2 , гидроксил-радикала $\text{OH}^\cdot$ и синглетного кислорода $^1[\text{O}_2]$) [26]. Другими маркерами активности свободных радикалов, которые также могут отражать развитие дисфункции эндотелия, являются NADPH-ок-

сидаза и ксантиноксидаза, способствующие синтезу супероксида и пероксида водорода [11, 43]. Из семи изоформ NADPH-оксидазы в ЭК наиболее активно синтезируются NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5, повышенная экспрессия которых может свидетельствовать о развитии дисфункции эндотелия [43–47].

На основании вышеуказанного можно заключить, что иммуногистохимический анализ развития вазоспастической дисфункции эндотелия может подразумевать измерение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177), механочувствительных транскрипционных факторов KLF2, KLF4 и NRF2, 3-нитротирозина и 6-нитротриптофана, связанных с малондиальдегидом или метилглиоксальем белков (или иных маркеров окислительного стресса), а также ксантиноксидазы и изоформ NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5.

Потенциальные клеточные маркеры провоспалительной дисфункции эндотелия

Наиболее широкий спектр потенциальных маркеров характерен для провоспалительной дисфункции эндотелия. Первой группой подобных маркеров являются собственно пан-эндотелиальные маркеры (трансмембранные молекулы клеточной адгезии, детектируемые во всех видах ЭК) – CD31/PECAM1 и VE-кадгерин, первый из которых окрашивает все поверхности ЭК, а второй – только латеральные [48]. Экспрессия данных молекул существенно снижается при развитии ЭндоМТ, являющегося одним из молекулярных последствий провоспалительной дисфункции эндотелия [6, 48–50]. ЭндоМТ представляет собой постепенную трансдифференцировку эндотелиальных клеток в мезенхимальные, сопровождающуюся повышением экспрессии транскрипционных факторов Snail, Slug, TWIST1 и ZEB1, потерей маркеров эндотелиальных клеток (к примеру, молекул клеточной адгезии PECAM-1/CD31 и VE-кадгерина/CD144, гранул фактора фон Виллебранда в цитоплазме, транскрипционный фактор ERG) и приобретением маркеров мезенхимального фенотипа (фибробласт-ассоциированного белка, фибробласт-специфичного белка, альфа-актина гладких мышц) с кратным увеличением виментина и параллельным повышением способности к синтезу белков внеклеточного матрикса [48–50]. В то же время следует отметить, что ЭндоМТ, по сути, является скорее результатом дисфункции эндотелия, чем сопровождающим ее развитие событием; кроме того, *in vitro* экспрессия данных молекул при развитии провоспалительной дисфункции эндотелия не изменяется [51–54], хотя есть и противоположные данные [55]. С точки зрения определения провоспалительной дисфункции эндотелия может быть интересна экспрессия фактора фон Виллебранда, который детектируется в тель-

цах Вайбеля-Паладе в цитоплазме ЭК и теряется при ЭндомТ, который специфичен для провоспалительной дисфункции [48–50]; таким образом, становится теоретически возможным дифференцировать провоспалительную дисфункцию эндотелия (при которой внутриклеточная экспрессия фактора фон Виллебранда будет снижаться) от протромботической (при которой она будет увеличиваться). Собственно процесс ЭндомТ может детектироваться путем иммуногистохимического окрашивания на его специфичные транскрипционные факторы Snail, Slug, Twist1 и Zeb1 [48–50].

На более ранних стадиях развития провоспалительной дисфункции эндотелия целесообразно оценивать экспрессию основных провоспалительных транскрипционных факторов, а именно NF- κ B [56], IRF1 [57], IRF3 [58], IRF5 [59], IRF7 [58], AP-1 [56], ATF1 [60], ATF2 [61], ATF3 [62], ATF4 [63], ATF6 [64], EGR-1 [65, 66], EGR-3 [67], STAT1 [68], STAT3 [69] и STAT4 [70], а также активируемой транскрипционным фактором NF- κ B инфламмасы NLRP3 [71–74]. Кроме того, снижение экспрессии указанных выше механочувствительных транскрипционных факторов KLF2 [75–78], KLF4 [41, 79–81] и NRF2 [82–84] также способствует провоспалительной активации ЭК. Результатом активации указанных сигнальных каскадов является повышение выделения ЭК индуцибельных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8 и фактора привлечения моноцитов MCP-1/CCL2) и увеличение экспрессии индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектин), связывающихся со своими мембрансвязанными лигандами на лейкоцитах (VLA-4/CD49d, Mac-1/CD11b+CD18, LFA-1/CD11a и PSGL-1/CD162) и обеспечивающих роллинг, адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [85–88]. Нарушение целостности межклеточных контактов, повышение сосудистой проницаемости и миграция моноцитов в интиму в сочетании с провоспалительным профилем молекул, выделяемых эндотелием в микроокружение, также может способствовать изменению химического состава базальной мембраны [89, 90]. В норме базальная мембрана содержит ряд изоформ ламинина (главным образом ламинин-411 и ламинин-511), коллаген IV и XVIII типа, нидогены/энтактины, перлекан, фибронектин, фактор фон Виллебранда, а также некоторое количество факторов роста, протеаз (матриксные металлопротеиназы и ADAM/ADAMTS) и их тканевых ингибиторов, обеспечивающих ее физиологическое ремоделирование [89, 90]. Основными интегринами, обеспечивающими связывание ЭК с указанными компонентами базальной мембраны, являются α 1 β 1 и α 2 β 1 (связывание с коллагеном IV типа), α 3 β 1, α 6 β 1 и α 6 β 4 (связывание с коллагеном IV типа, ламининами, нидогенами и перлека-

ном), α 4 β 1 и α 5 β 1 (связывание с фибронектином, α 9 β 1 (связывание с фибронектином, тромбоспонином и тенаксином), α v β 3 и α v β 5 (связывание с RGD-пептидами витронектина, фибронектина, фибриногена, нидогенов, фактора фон Виллебранда и коллагена IV типа) [89, 90]. Как правило, выраженность экспрессии интегринов в ЭК соответствует обилию соответствующих компонентов в базальной мембране [89, 90]. Изменение экспрессии указанных компонентов базальной мембраны, отражающее ее текущее действующее функциональное состояние, вероятно, способно свидетельствовать и о дисфункции эндотелия.

Таким образом, иммуногистохимический анализ провоспалительной дисфункции эндотелия может включать анализ ЭндомТ (оценку CD31, VE-кадгерина как маркера ЭК и N-кадгерина как маркера мезенхимальных клеток, а также транскрипционных факторов ЭндомТ Snail, Slug, Twist1 и Zeb1), провоспалительных транскрипционных факторов (NF- κ B, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4), NLRP3-инфламмасы, механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4, NRF2), индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, Е-селектин), компонентов базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и основных эндотелиальных интегринов (α 2 β 1, α 3 β 1, α 5 β 1, α 9 β 1, α v β 3, α v β 5).

Потенциальные маркеры протромботической дисфункции эндотелия

Протромботическая дисфункция эндотелия в первую очередь характеризуется потерей его атромбогенных свойств [13, 91–96], среди причин которой следует выделить нарушение структуры и функции гликокаликса [11, 91, 97–99]. В норме эндотелиальный гликокаликс представляет собой желеобразную или сетчатую структуру толщиной от 0,5 до 5 мкм на апикальной стороне плазматической мембраны ЭК, состоящую из протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов и гликозаминогликанов и предотвращающую контакт мембраны ЭК с циркулирующей кровью, в том числе с тромбоцитами и лейкоцитами. Основными компонентами эндотелиального гликокаликса являются отрицательно заряженные гликозаминогликаны (гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота), трансмембранные (синдекан-1, синдекан-2, синдекан-4), липидсвязанные (глипикан-1) или секретируемые (мимекан и перлекан) протеогликаны, при этом состав эндотелиального гликокаликса существенно варьирует в зависимости от интенсивности кровотока и, соответственно, от типа сосуда [11, 91, 97–99]. Методы визуализации эндотелиального гликокаликса включают электрон-

ную микроскопию, атомно-силовую микроскопию и иммуногистохимическое или иммунофлюоресцентное окрашивание агглютинином-1 Ulex Europaeus (UEA-1) за счет его связывания с фукозилированными гликанами гликокаликса [99]. Помимо отталкивания тромбоцитов за счет отрицательного заряда, за счет большого количества гепарансульфата эндотелиальный гликокаликс также связывает и активирует антитромбин III, который является ингибитором ряда тромботических факторов (тромбина, факторов IXa, Xa, XIa и XIIa) [11, 100–102]. Повреждения эндотелиального гликокаликса являются характерными для COVID-19, иницируются связыванием положительно заряженной S1-субъединицы Spike-белка SARS-CoV-2 с отрицательно заряженными протеогликанами гликокаликса и мембрансвязанным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и обусловлены повышенным синтезом ЭК соответствующих ферментов (гепараназы, гиалуронидазы и нейраминидазы) за счет активации сигнального пути TGF- β [91, 93].

Кроме того, ЭК экспрессируют ингибитор тканевого фактора (фактора III или тромбопластина) – сериновую протеазу, ограничивающую связанную с данным тромботическим фактором коагуляцию [11, 102]. Также ЭК характеризуются конститутивной экспрессией тромбомодулина – мембрансвязанного белка, связывающего циркулирующий тромбин и повышающего его аффинность к антикоагулянтному белку C [11, 102]. В совокупности активированные белки C и S ингибируют факторы коагуляции Va и VIIIa [11, 102]. Наконец, эктонуклеазы на мембране ЭК (CD39 и CD73) преобразовывают АТФ и АДФ в аденозин, ингибирующий коагуляционную активность тромбоцитов за счет повышения в них содержания цАМФ, по аналогии с выделяемыми ЭК в системный кровоток монооксидом азота и простациклином [11, 102, 103]. В отношении гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда стоит отметить, что их формирование при физиологическом состоянии эндотелия в значительной степени ограничивается протеазой ADAMTS13 [13]. При поражении ЭК SARS-CoV-2 было показано увеличение экспрессии фактора коагуляции V, тромбина и фибриногена вместе со снижением синтеза ингибитора тканевого фактора [91, 104]. Повышение экспрессии тромбомодулина и NO в сочетании со снижением экспрессии ингибитора активатора пламиногена (PAI-1) ЭК также контролируется атеропротективными механочувствительными транскрипционными факторами (KLF2, KLF4 и NRF2) [39, 81, 105, 106].

Исходя из вышеуказанного, иммуногистохимический анализ протромботической дисфункции эндотелия может основываться на оценке экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (при помощи иммунофлюоресцентного окрашивания

UEA-1, связывающегося с фукозилированными гликанами, или стандартного иммуногистохимического окрашивания на синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1), а также на оценке экспрессии его антитромботических (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73) или протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда). Следует отметить, что «золотым стандартом» для оценки состояния эндотелиального гликокаликса является электронная микроскопия.

Верификация иммуногистохимических маркеров дисфункции эндотелия

Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность иммуногистохимического окрашивания, выявляемые таким образом маркеры тем не менее нуждаются в подтверждении независимым методом. Наиболее высоким потенциалом в отношении патоморфологической диагностики обладает электронная микроскопия, поскольку ее разрешение позволяет одновременно определять геометрию самой эндотелиальной клетки и ее ядра, степень прикрепления клетки к базальной мембране, целостность плазматической и базальной мембраны, наличие или отсутствие патологической вакуолизации, определять контрастность между ядром и цитоплазмой, визуализировать органеллы и исследовать межклеточные контакты. По этой причине для верификации дифференциально экспрессируемых между нормальными и дисфункциональными эндотелиальными клетками маркеров и для сопоставления иммуногистохимических и ультраструктурных признаков дисфункции эндотелия целесообразно использовать электронно-микроскопический анализ прилежащих сосудистых сегментов. Для подобной электронно-микроскопической валидации может быть использовано окрашивание цельных сегментов тканей тяжелыми металлами с их последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой и полировкой эпоксидных блоков и визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах (так называемый метод EM-BSEM) [107–110].

Данная технология позволяет проводить анализ цельных тканей независимо от наличия или отсутствия минеральных или металлических включений, осуществлять фенотипирование всех составляющих органы и ткани клеточных популяций и оценивать состояние внеклеточного матрикса, в том числе отдельных его компонентов (к примеру, базальной мембраны, эластических волокон мышечной оболочки артерий и коллагеновых волокон адвентиции). Наибольшую эффективность технология EM-BSEM имеет для визуализации полых органов с диаметром стенки до 400 мкм (в том числе сосудов лаборатор-

ных животных), поскольку относительно малая толщина сосудистой стенки позволяет применять весь комплекс контрастирующих химических веществ: тетраоксид осмия в сочетании с ферроцианидом калия, тиокарбогидразид, повторно тетраоксид осмия, фосфорновольфрамную кислоту и соли лантаноидов в сочетании с уранилацетатом и цитратом свинца (последний применяется уже после заключения цельного сегмента ткани в эпоксидную смолу). Основными преимуществами метода EM-BSEM являются: 1) возможность проводить электронно-микроскопическое исследование клеточных популяций и внеклеточного матрикса в достаточно высоком для патоморфологии разрешении (с увеличением до 30 000 крат) и без потери анализируемого биоматериала (то есть по всей площади забранной изначально ткани); 2) возможность получения стандартизированных изображений высокого разрешения для разработки инструментов искусственного интеллекта (к примеру, нейронных сетей) с целью автоматизации патоморфологического анализа; 3) послойное шлифование эпоксидных блоков позволяет осуществлять последовательную съемку препаратов тканей на различной глубине с дальнейшей виртуальной реконструкцией трехмерной структуры ткани (что особенно применимо при анализе лизиса базальной мембраны и эластических волокон мышечной оболочки артерий, сопровождающей старение человека и животных).

Другим важным аспектом верификации маркеров дисфункции эндотелия является сравнение маркеров макрососудистого эндотелия (к примеру, покрывающего интиму аортального эндотелия) и микрососудистого эндотелия (на примере эндотелия *vasa vasorum* в адвентиции аорты и периаортальной жировой ткани). Несмотря на то, что маркеры дисфункции эндотелия в макрососудистых и микрососудистых эндотелиальных клетках могут до некоторой степени отличаться вследствие молекулярной гетерогенности эндотелия, подобное сопоставление позволяет исключить феномен «краевого эффекта», когда эндотелий сосудистых срезов приобретает ложноположительное окрашивание за счет неспецифической адгезии антител к краю интимы.

Заключение

Подводя итог анализу потенциальных клеточных маркеров дисфункции эндотелия, представляется конструктивным выделить следующие тезисы:

1. Вследствие многообразия пусковых факторов, молекулярных последствий и патологических признаков дисфункции эндотелия ее можно классифицировать на:

- вазоспастическую (которая в первую очередь сопровождается патологической вазоконстрикцией вследствие снижения количества, активности и/или биодоступности выделяемых вазодилаторов, в особенности NO)

- провоспалительную (при которой преимущественно повышается количество выделяемых провоспалительных цитокинов, увеличивается экспрессия молекул клеточной адгезии, при прогрессировании – развивается ЭндоМТ, нарушается целостность межклеточных контактов и повышается сосудистая проницаемость)

- протромботическую (при которой преобладающим звеном патогенеза является потеря или критическое снижение атромбогенных свойств эндотелиального гликокаликса и белков клеточной мембраны)

2. Каждый из указанных видов дисфункции эндотелия обладает определенным набором вероятных клеточных маркеров, один или несколько из которых могут специфично отражать ее развитие, при этом данные маркеры могут пересекаться между различными видами дисфункции. К примеру, выделяемые эндотелиальными клетками NO и простаглицлин (простаглицлин I2) также играют достаточно важную роль в противодействии тромбообразования (не ограничиваясь исключительно вазодилатирующим эффектом). В сравнении с циркулирующими маркерами дисфункции эндотелия клеточные маркеры обладают большей специфичностью и могут быть напрямую верифицированы при помощи электронно-микроскопического анализа прилежащих сосудистых сегментов. Скрининговое исследование клеточных маркеров дисфункции эндотелия целесообразно осуществлять посредством иммуногистохимического окрашивания с последующим ассоциативным и корреляционным анализом наиболее специфичных маркеров и ультраструктурных изменений, наблюдаемых при электронной микроскопии. Объективность электронно-микроскопического анализа при этом гарантируется за счет использования метода EM-BSEM, позволяющего проводить визуализацию цельных сосудистых сегментов. При иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследовании необходимо сопоставлять выраженность белковой экспрессии и ультраструктурные изменения макрососудистого (интимального) и микрососудистого эндотелия (формирующего *vasa vasorum* адвентиции) во избежание «краевого эффекта», наблюдаемого при иммуногистохимическом окрашивании.

3. В качестве вероятных иммуногистохимических маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия представляется важным рассмотреть:

- снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и изменение экспрессии ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177);

- снижение экспрессии атеропротективных механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2);

- повышение экспрессии маркеров нитрозативного стресса (3-нитротирозин и 6-нитротриптофан) и окислительного стресса (связанные с малондиальдегидом или метилглиоксалем белки, ксантиноксидаза и изоформы NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5).

4. Возможными иммуногистохимическими маркерами провоспалительной дисфункции эндотелия являются:

- повышение экспрессии N-кадгерина (маркера мезенхимальных клеток) в сочетании с потерей эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерина);
- повышение экспрессии транскрипционных факторов ЭндоMT (Snail, Slug, Twist1 и Zeb1);
- повышение экспрессии провоспалительных транскрипционных факторов (NF- κ B, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4);
- повышение экспрессии белка NLRP3 как маркера формирования инфламماسом;
- снижение экспрессии атеропротективных ме-ханочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2);
- повышение экспрессии индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, E-селектин);
- изменение экспрессии компонентов базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и эндотелиальные интегрины (α 2 β 1, α 3 β 1, α 5 β 1, α 9 β 1, α v β 3, α v β 5).

5. Иммуногистохимические маркеры протромботической дисфункции эндотелия могут включать в себя:

- снижение экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (фукозилированные гликаны,

синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1);

- снижение экспрессии антитромботических белков (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73);
- повышение экспрессии протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпре-вращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда).

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Канонькина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Кондратьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Степанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-10057 «Идентификация клеточных маркеров дисфункции эндотелия», <https://rscf.ru/project/24-75-10057/>.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 24-75-10057 “Cellular markers of endothelial dysfunction” (Leo Bogdanov), <https://rscf.ru/project/24-75-10057/>.

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины

Author Information Form

Bogdanov Leo A., PhD, Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Кондратьев Егор Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4326-7640

Степанов Александр Денисович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Lazebnaya Anastasia I., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Kondratiev Egor A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4326-7640

Stepanov Alexander D., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Kutikhin Anton G., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

БЛА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МРА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛАИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САД – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BLA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MRA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

LAI – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAD – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAG – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S.,

Vilahr G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta

and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

2. Ricard N., Bailly S., Guignabert C., Simons M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(8):565-580. doi: 10.1038/s41569-021-00517-4.

3. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

4. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? *Basic Res Cardiol*. 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.

5. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

6. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

7. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.

8. Gu S.X., Tyagi T., Jain K., Gu V.W., Lee S.H., Hwa J.M., Kwan J.M., Krause D.S., Lee A.I., Halene S., Martin K.A., Chun H.J., Hwa J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

9. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hofer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Böck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.

10. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(1):52-63. doi: 10.1038/s41569-019-0239-5.

11. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

12. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

13. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

14. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

15. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

16. Weatherald J., Boucly A., Peters A., Montani D., Prasad K., Psotka M.A., Zannad F., Gombert-Maitland M., McLaughlin V., Simonneau G., Humbert M.; Evolving Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension and Redesigning Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum. The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. *Lancet*. 2022;400(10366):1884-1898. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01601-4.

17. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csizsar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

18. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.

19. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.

20. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

21. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.

22. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

23. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Габбасов З.А. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 4 (49):10-24. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002.

24. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Авдонин П.В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2021; 38(4): 237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034.

25. Авдонин П.П., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Рыбакова Е.Ю., Гончаров Н.В., Авдонин П.В. Использование конъюгированного с флуоресцентной меткой аптамера ARC1779 для оценки влияния H₂O₂ на экзоцитоз фактора Виллебранда. Биохимия. 2021. Т. 86. № 2. С. 147-157. doi: 10.31857/S0320972521020019.

26. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

27. Feenstra L., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Buikema H., Zeper L.W., Bourgonje A.R., Krenning G., Hillebrands J.L. Calcioprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(3):443-455. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318420.

28. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. *Circ Res*. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

29. Chen C.A., Druhan L.J., Varadharaj S., Chen Y.R., Zweier J.L. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase regulates superoxide generation from the enzyme. *J Biol Chem*. 2008;283(40):27038-47. doi: 10.1074/jbc.M802269200.

30. Watts V.L., Motley E.D. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009;234(2):132-9. doi: 10.3181/0807-RM-233.

31. Lee C.H., Wei Y.W., Huang Y.T., Lin Y.T., Lee Y.C., Lee K.H., Lu P.J. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. *J Cell Biochem*. 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

32. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T., Stapleton D., Katsis F., Power D.A., Sim A.T., Kemp B.E. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem*. 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

33. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. *Circ Res*. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

34. Iring A., Jin Y.J., Albarrán-Juárez J., Siragusa M., Wang S., Dancs P.T., Nakayama A., Tonack S., Chen M., Künne C., Sokol A.M., Günther S., Martínez A., Fleming I., Wettschurek N., Graumann J., Weinstein L.S., Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. *J Clin Invest*. 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

35. Kennard S., Ruan L., Buffett R.J., Fulton D., Venema R.C. TNF α reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. *Vascul Pharmacol*. 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

36. Li C., Ruan L., Sood S.G., Papapetropoulos A., Fulton D., Venema R.C. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

37. Coon B.G., Timalina S., Astone M., Zhuang Z.W., Fang J., Han J., Thermen J., Chung M., Yang-Klingler Y.J., Jain M., Hirschi K.K., Yamamoto A., Trudeau L.E., Santoro M., Schwartz M.A. A mitochondrial contribution to anti-inflammatory shear stress signaling in vascular endothelial cells. *J Cell Biol.* 2022;221(7):e202109144. doi: 10.1083/jcb.202109144.
38. Wu W., Geng P., Zhu J., Li J., Zhang L., Chen W., Zhang D., Lu Y., Xu X. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation. *Chem Biol Interact.* 2019;305:105-111. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.010.
39. Lin Z., Kumar A., SenBanerjee S., Staniszewski K., Parmar K., Vaughan D.E., Gimbrone M.A. Jr., Balasubramanian V., Garcia-Cardena G., Jain M.K. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. *Circ Res.* 2005;96(5):e48-57. doi: 10.1161/01.RES.0000159707.05637.a1.
40. Chiplunkar A.R., Curtis B.C., Eades G.L., Kane M.S., Fox S.J., Haar J.L., Lloyd J.A. The Kruppel-like factor 2 and Kruppel-like factor 4 genes interact to maintain endothelial integrity in mouse embryonic vasculogenesis. *BMC Dev Biol.* 2013;13:40. doi: 10.1186/1471-213X-13-40.
41. Shen B., Smith R.S. Jr., Hsu Y.T., Chao L., Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Biol Chem.* 2009;284(51):35471-8. doi: 10.1074/jbc.M109.046813.
42. Ramprasad T., Vasudevan V., Sasikumar S., Puhari S.S., Saso L., Selvam G.S. Regression of oxidative stress by targeting eNOS and Nrf2/ARE signaling: a guided drug target for cardiovascular diseases. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):857-71. doi: 10.2174/1568026615666150220114417.
43. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
44. Drummond G.R., Sobey C.G. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(9):452-63. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.012.
45. Zhang Y., Murugesan P., Huang K., Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):170-194. doi: 10.1038/s41569-019-0260-8.
46. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012;110(10):1364-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243972.
47. Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):453-71. doi: 10.1038/nrd3403.
48. Шишкова Д.К., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № 3. С. 97-114. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114.
49. Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.
50. Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.
51. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.
52. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovskiy A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.
53. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.
54. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.
55. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.
56. Smale S.T., Natoli G. Transcriptional control of inflammatory responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(11):a016261. doi: 10.1101/cshperspect.a016261.
57. Peng K., Fan X., Li Q., Wang Y., Chen X., Xiao P., Passerini A.G., Simon S.I., Sun C. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;140:30-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.02.006.
58. Simons K.H., de Vries M.R., de Jong R.C.M., Peters H.A.B., Jukema J.W., Quax P.H.A. IRF3 and IRF7 mediate neovascularization via inflammatory cytokines. *J Cell Mol Med.* 2019;23(6):3888-3896. doi: 10.1111/jcmm.14247.
59. Cai H., Yao Z., Li W. IRF-5 accelerates leukocyte adhesion to endothelial cells in ischemia-reperfusion injury through regulating the transcription of VCAM-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;492(2):192-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.044.
60. Stafim da Cunha R., Gregório P.C., Maciel R.A.P., Favretto G., Franco C.R.C., Gonçalves J.P., de Azevedo M.L.V., Pecoits-Filho R., Stinghen A.E.M. Uremic toxins activate CREB/ATF1 in endothelial cells related to chronic kidney disease. *Biochem Pharmacol.* 2022;198:114984. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114984.
61. Niwano K., Arai M., Koitabashi N., Hara S., Watanabe A., Sekiguchi K., Tanaka T., Iso T., Kurabayashi M. Competitive binding of CREB and ATF2 to cAMP/ATF responsive element regulates eNOS gene expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):1036-42. doi: 10.1161/01.ATV.0000215179.76144.39.
62. Aung H.H., Lame M.W., Gohil K., An C.I., Wilson D.W., Rutledge J.C. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2088-96. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301375.
63. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., Truong A., Baruch-Oren T., Berliner J.A., Kirchgesner T.G., Lusis A.J. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2490-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1.
64. Zhou AX, Tabas I. The UPR in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2013;35(3):321-32. doi: 10.1007/s00281-013-0372-x.
65. Onat D., Jelic S., Schmidt A.M., Pile-Spellman J., Homma S., Padeletti M., Jin Z., Le Jemtel T.H., Colombo P.C., Feng L. Vascular endothelial sampling and analysis of gene transcripts: a new quantitative approach to monitor vascular inflammation. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(5):1873-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00367.2007.
66. Yan S.F., Fujita T., Lu J., Okada K., Shan Zou Y., Mackman N., Pinsky D.J., Stern D.M. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. *Nat Med.* 2000;6(12):1355-61. doi: 10.1038/82168.
67. Suehiro J., Hamakubo T., Kodama T., Aird W.C., Minami T. Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. *Blood.* 2010;115(12):2520-32. doi: 10.1182/blood-2009-07-233478.
68. Wincewicz A., Sulkowska M., Rutkowski R., Sulkowski S., Musiatowicz B., Hirnle T., Famulski W., Koda M., Sokol

G., Szarejko P. STAT1 and STAT3 as intracellular regulators of vascular remodeling. *Eur J Intern Med.* 2007;18(4):267-71. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.007.

69. Yang X.P., Irani K., Mattagajasingh S., Dipaula A., Khanday F., Ozaki M., Fox-Talbot K., Baldwin W.M. 3rd, Becker L.C. Signal transducer and activator of transcription 3alpha and specificity protein 1 interact to upregulate intercellular adhesion molecule-1 in ischemic-reperfused myocardium and vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1395-400. doi: 10.1161/01.ATV.0000168428.96177.24.

70. Meng Z.Z., Liu W., Xia Y., Yin H.M., Zhang C.Y., Su D., Yan L.F., Gu A.H., Zhou Y. The pro-inflammatory signalling regulator Stat4 promotes vasculogenesis of great vessels derived from endothelial precursors. *Nat Commun.* 2017;8:14640. doi: 10.1038/ncomms14640.

71. Guzik T.J., Nosalski R., Maffia P., Drummond G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Jan 3. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1. Online ahead of print.

72. Vande Walle L., Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(1):43-66. doi: 10.1038/s41573-023-00822-2.

73. Toldo S., Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Nov 3. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.

74. Potere N., Garrad E., Kanthi Y., Di Nisio M., Kaplanski G., Bonaventura A., Connors J.M., De Caterina R., Abbate A. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084.

75. SenBanerjee S., Lin Z., Atkins G.B., Greif D.M., Rao R.M., Kumar A., Feinberg M.W., Chen Z., Simon D.I., Luscinskas F.W., Michel T.M., Gimbrone M.A. Jr., Garcia-Cardena G., Jain M.K. KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J Exp Med.* 2004;199(10):1305-15. doi: 10.1084/jem.20031132.

76. Bhattacharya R., Senbanerjee S., Lin Z., Mir S., Hamik A., Wang P., Mukherjee P., Mukhopadhyay D., Jain M.K. Inhibition of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by the Kruppel-like factor KLF2. *J Biol Chem.* 2005;280(32):28848-51. doi: 10.1074/jbc.C500200200.

77. Parmar K.M., Larman H.B., Dai G., Zhang Y., Wang E.T., Moorthy S.N., Kratz J.R., Lin Z., Jain M.K., Gimbrone M.A. Jr., Garcia-Cardena G. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest.* 2006;116(1):49-58. doi: 10.1172/JCI24787.

78. Dekker R.J., Boon R.A., Rondaij M.G., Kragt A., Volger O.L., Elderkamp Y.W., Meijers J.C., Voorberg J., Pannekoek H., Horrevoets A.J. KLF2 provokes a gene expression pattern that establishes functional quiescent differentiation of the endothelium. *Blood.* 2006;107(11):4354-63. doi: 10.1182/blood-2005-08-3465.

79. Hartmann P., Zhou Z., Ntarelli L., Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Zhu M., Grommes J., Steffens S., Weber C., Schober A. Endothelial Dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4. *Nat Commun.* 2016;7:10521. doi: 10.1038/ncomms10521.

80. Yoshida T., Yamashita M., Horimai C., Hayashi M. Deletion of Kruppel-like factor 4 in endothelial and hematopoietic cells enhances neointimal formation following vascular injury. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000622. doi: 10.1161/JAHA.113.000622.

81. Hamik A., Lin Z., Kumar A., Balcells M., Sinha S., Katz J., Feinberg M.W., Gerzsten R.E., Edelman E.R., Jain M.K. Kruppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. *J Biol Chem.* 2007;282(18):13769-79. doi: 10.1074/jbc.M700078200.

82. Zakkar M., Van der Heiden K., Luong le A., Chaudhury H., Cuhlmann S., Hamdulay S.S., Krams R., Edirisinghe I., Rahman I., Carlsen H., Haskard D.O., Mason J.C., Evans P.C. Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1851-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193375.

83. Chen X.L., Dodd G., Thomas S., Zhang X., Wasserman M.A., Rovin B.H., Kunsch C. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(5):H1862-70. doi: 10.1152/ajpheart.00651.2005.

84. Chen X.L., Varner S.E., Rao A.S., Grey J.Y., Thomas S., Cook C.K., Wasserman M.A., Medford R.M., Jaiswal A.K., Kunsch C. Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. *J Biol Chem.* 2003;278(2):703-11. doi: 10.1074/jbc.M203161200.

85. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):692-704. doi: 10.1038/nri3908.

86. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.* 2014;41(5):694-707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.

87. Pickett J.R., Wu Y., Zacchi L.F., Ta H.T. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. *Cardiovasc Res.* 2023;119(13):2278-2293. doi: 10.1093/cvr/cvad130.

88. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta.* 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487.

89. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

90. Aman J., Margadant C. Integrin-Dependent Cell-Matrix Adhesion in Endothelial Health and Disease. *Circ Res.* 2023;132(3):355-378. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322332.

91. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. *Trends Microbiol.* 2024;32(1):53-67. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.004.

92. Colunga Biancatelli R.M.L., Solopov P.A., Sharlow E.R., Lazo J.S., Marik P.E., Catravas J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(2):L477-L484. doi: 10.1152/ajplung.00223.2021.

93. Biering S.B., Gomes de Sousa F.T., Tjang L.V., Pahmeier F., Zhu C., Ruan R., Blanc S.F., Patel T.S., Worthington C.M., Glasner D.R., Castillo-Rojas B., Servellita V., Lo N.T.N., Wong M.P., Warnes C.M., Sandoval D.R., Clausen T.M., Santos Y.A., Fox D.M., Ortega V., Näär A.M., Baric R.S., Stanley S.A., Aguilar H.C., Esko J.D., Chiu C.Y., Pak J.E., Beatty P.R., Harris E. SARS-CoV-2 Spike triggers barrier dysfunction and vascular leak via integrins and TGF- β signaling. *Nat Commun.* 2022;13(1):7630. doi: 10.1038/s41467-022-34910-5.

94. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.J., Liechty B., Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann Diagn Pathol.* 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682.

95. Perico L., Morigi M., Pezzotta A., Locatelli M., Imberti B., Corna D., Cerullo D., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thromboinflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. *Sci Rep.* 2023;13(1):11392. doi: 10.1038/s41598-023-38382-5.

96. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5 \beta 1$ and NF- κB signaling. *J Biol Chem.* 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

97. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L., Bellien J., Burtsey S., Frimat M., Jarrot P.A., Kaplanski G., Le Quintec M., Pernin V., Rigotherier C., Sallée M., Fremaux-Bacchi V., Guerrot D., Roumenina L.T. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

98. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.

99. Drost C.C., Unger A., Linke W.A., Vink H., Kumpers P. The dynamics of the endothelial glycocalyx: a rare snapshot by electron microscopy. *Angiogenesis.* 2023;26(4):487-491. doi: 10.1007/s10456-023-09880-x.

100. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(8):439-53. doi: 10.1038/nrcardio.2012.64.
101. Hong J.K., Waterhouse A. Bioinspired Approaches to Engineer Antithrombogenic Medical Devices for Vascular Intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(6):797-812. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318238.
102. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
103. Johnston-Cox H.A., Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signal.* 2011;7(3):357-65. doi: 10.1007/s11302-011-9220-4.
104. Bhargavan B., Kanmogne G.D. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Inhibits TFPI and Induces Thrombogenic Factors in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for COVID-19 Coagulopathy Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10436. doi: 10.3390/ijms231810436.
105. Zhou G., Hamik A., Nayak L., Tian H., Shi H., Lu Y., Sharma N., Liao X., Hale A., Boerboom L., Feaver R.E., Gao H., Desai A., Schmaier A., Gerson S.L., Wang Y., Atkins G.B., Blackman B.R., Simon D.I., Jain M.K. Endothelial Kruppel-like factor 4 protects against atherothrombosis in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4727-31. doi: 10.1172/JCI66056.
106. Boon R.A., Horrevoets A.J. Key transcriptional regulators

of the vasoprotective effects of shear stress. *Hamostaseologie.* 2009;29(1):39-40, 41-3.

107. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. EMBEDDING and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:739549. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.
108. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(1):6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.
109. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Оценка сосудов малого диаметра при нормальной микроанатомии и патологической неоваскуляризации с использованием сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(4):514-520.
110. Мухамадияров Р. А., Клышников К. Ю., Кошелев В. А., Кутихин А. Г. Возможности электронно-микроскопической диагностики кальцификации, патологической неоваскуляризации и эластолиза в сочетании с фенотипированием клеточных популяций в крупных артериях. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909.

REFERENCES

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.
2. Ricard N., Bailly S., Guignabert C., Simons M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(8):565-580. doi: 10.1038/s41569-021-00517-4.
3. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.
4. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? *Basic Res Cardiol.* 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.
5. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.
6. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.
7. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.
8. Gu S.X., Tyagi T., Jain K., Gu V.W., Lee S.H., Hwa J.M., Kwan J.M., Krause D.S., Lee A.I., Halene S., Martin K.A., Chun H.J., Hwa J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.
9. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
10. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):52-63. doi: 10.1038/s41569-019-0239-5.
11. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.
12. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.
13. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
14. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
15. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. *Cardiovasc Res.* 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.
16. Weatherald J., Boucly A., Peters A., Montani D., Prasad K., Psotka M.A., Zannad F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V., Simonneau G., Humbert M.; Evolving Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension and Redesigning Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum. The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. *Lancet.* 2022;400(10366):1884-1898. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01601-4.
17. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pachter P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.
18. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res.* 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
19. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
20. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell

Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

21. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.

22. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

23. Okhota S. D., Kozlov S. G., Avtaeva Y. N., Melnikov I. S., Gabbasov Z. A. Von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2022; 4 (49):10-24. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002. (In Russian)

24. Avdonin P. P., Tsvetaeva N. V., Goncharov N. V., Rybakova E. Yu., Trufanov S. K., Tsitrina A. A., Avdonin P. V. Von Willebrand Factor in Health and Disease. *Biological membranes.* 2021; 38(4): 237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034. (In Russian)

25. Avdonin P.P., Trufanov S.K., Rybakova E.Y., Tsitrina A.A., Goncharov N.V., Avdonin P.V. The Use of Fluorescently Labeled ARC1779 Aptamer for Assessing the Effect of H₂O₂ on von Willebrand Factor Exocytosis. *Biochemistry (Mosc).* 2021;86(2):123-131. doi: 10.1134/S0006297921020012. (In Russian)

26. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

27. Feenstra L., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Buikema H., Zeper L.W., Bourgonje A.R., Krenning G., Hillebrands J.L. Calciprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(3):443-455. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318420.

28. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca²⁺/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. *Circ Res.* 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

29. Chen C.A., Druhan L.J., Varadharaj S., Chen Y.R., Zweier J.L. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase regulates superoxide generation from the enzyme. *J Biol Chem.* 2008;283(40):27038-47. doi: 10.1074/jbc.M802269200.

30. Watts V.L., Motley E.D. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234(2):132-9. doi: 10.3181/0807-RM-233.

31. Lee C.H., Wei Y.W., Huang Y.T., Lin Y.T., Lee Y.C., Lee K.H., Lu P.J. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. *J Cell Biochem.* 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

32. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T., Stapleton D., Katsis F., Power D.A., Sim A.T., Kemp B.E. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem.* 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

33. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca²⁺/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. *Circ Res.* 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

34. Iring A., Jin Y.J., Albarrán-Juárez J., Siragusa M., Wang S., Dancs P.T., Nakayama A., Tonack S., Chen M., Künne C., Sokol A.M., Günther S., Martínez A., Fleming I., Wettschureck N., Graumann J., Weinstein L.S., Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. *J Clin Invest.* 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

35. Kennard S., Ruan L., Buffett R.J., Fulton D., Venema R.C. TNF α reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. *Vascul Pharmacol.* 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

36. Li C., Ruan L., Sood S.G., Papapetropoulos A., Fulton D., Venema R.C. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

37. Coon B.G., Timalina S., Astone M., Zhuang Z.W., Fang J., Han J., Themen J., Chung M., Yang-Klingler Y.J., Jain

M., Hirschi K.K., Yamamoto A., Trudeau L.E., Santoro M., Schwartz M.A. A mitochondrial contribution to anti-inflammatory shear stress signaling in vascular endothelial cells. *J Cell Biol.* 2022;221(7):e202109144. doi: 10.1083/jcb.202109144.

38. Wu W., Geng P., Zhu J., Li J., Zhang L., Chen W., Zhang D., Lu Y., Xu X. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation. *Chem Biol Interact.* 2019;305:105-111. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.010.

39. Lin Z., Kumar A., SenBanerjee S., Staniszewski K., Parmar K., Vaughan D.E., Gimbrone M.A. Jr., Balasubramanian V., Garcia-Cardena G., Jain M.K. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. *Circ Res.* 2005;96(5):e48-57. doi: 10.1161/01.RES.0000159707.05637.a1.

40. Chiplunkar A.R., Curtis B.C., Eades G.L., Kane M.S., Fox S.J., Haar J.L., Lloyd J.A. The Kruppel-like factor 2 and Kruppel-like factor 4 genes interact to maintain endothelial integrity in mouse embryonic vasculogenesis. *BMC Dev Biol.* 2013;13:40. doi: 10.1186/1471-213X-13-40.

41. Shen B., Smith R.S. Jr., Hsu Y.T., Chao L., Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Biol Chem.* 2009;284(51):35471-8. doi: 10.1074/jbc.M109.046813.

42. Ramprasath T., Vasudevan V., Sasikumar S., Puhari S.S., Saso L., Selvam G.S. Regression of oxidative stress by targeting eNOS and Nrf2/ARE signaling: a guided drug target for cardiovascular diseases. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):857-71. doi: 10.2174/1568026615666150220114417.

43. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

44. Drummond G.R., Sobey C.G. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(9):452-63. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.012.

45. Zhang Y., Murugesan P., Huang K., Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):170-194. doi: 10.1038/s41569-019-0260-8.

46. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012;110(10):1364-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243972.

47. Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):453-71. doi: 10.1038/nrd3403.

48. Shishkova D.K., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Markova V.E., Kutikhin A.G. Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 97-114. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114. (In Russian)

49. Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.

50. Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.

51. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

52. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovskiy A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

53. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calcein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.
54. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.
55. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calcein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.
56. Smale S.T., Natoli G. Transcriptional control of inflammatory responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(11):a016261. doi: 10.1101/cshperspect.a016261.
57. Peng K., Fan X., Li Q., Wang Y., Chen X., Xiao P., Passerini A.G., Simon S.I., Sun C. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;140:30-41. doi: 10.1016/j.jmcc.2020.02.006.
58. Simons K.H., de Vries M.R., de Jong R.C.M., Peters H.A.B., Jukema J.W., Quax P.H.A. IRF3 and IRF7 mediate neovascularization via inflammatory cytokines. *J Cell Mol Med.* 2019;23(6):3888-3896. doi: 10.1111/jcmm.14247.
59. Cai H., Yao Z., Li W. IRF-5 accelerates leukocyte adhesion to endothelial cells in ischemia-reperfusion injury through regulating the transcription of VCAM-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;492(2):192-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.044.
60. Stafim da Cunha R., Gregório P.C., Maciel R.A.P., Favretto G., Franco C.R.C., Gonçalves J.P., de Azevedo M.L.V., Pecoits-Filho R., Stinghen A.E.M. Uremic toxins activate CREB/ATF1 in endothelial cells related to chronic kidney disease. *Biochem Pharmacol.* 2022;198:114984. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114984.
61. Niwano K., Arai M., Koitabashi N., Hara S., Watanabe A., Sekiguchi K., Tanaka T., Iso T., Kurabayashi M. Competitive binding of CREB and ATF2 to cAMP/ATF responsive element regulates eNOS gene expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):1036-42. doi: 10.1161/01.ATV.0000215179.76144.39.
62. Aung H.H., Lame M.W., Gohil K., An C.I., Wilson D.W., Rutledge J.C. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2088-96. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301375.
63. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., Truong A., Baruch-Oren T., Berliner J.A., Kirchgessner T.G., Lusis A.J. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2490-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1.
64. Zhou AX, Tabas I. The UPR in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2013;35(3):321-32. doi: 10.1007/s00281-013-0372-x.
65. Onat D., Jelic S., Schmidt A.M., Pile-Spellman J., Homma S., Padeletti M., Jin Z., Le Jemtel T.H., Colombo P.C., Feng L. Vascular endothelial sampling and analysis of gene transcripts: a new quantitative approach to monitor vascular inflammation. *J Appl Physiol.* (1985). 2007;103(5):1873-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00367.2007.
66. Yan S.F., Fujita T., Lu J., Okada K., Shan Zou Y., Mackman N., Pinsky D.J., Stern D.M. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. *Nat Med.* 2000;6(12):1355-61. doi: 10.1038/82168.
67. Suehiro J., Hamakubo T., Kodama T., Aird W.C., Minami T. Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. *Blood.* 2010;115(12):2520-32. doi: 10.1182/blood-2009-07-233478.
68. Winiewicz A., Sulkowska M., Rutkowski R., Sulkowski S., Musiatowicz B., Hirnle T., Famulski W., Koda M., Sokol G., Szarejko P. STAT1 and STAT3 as intracellular regulators of vascular remodeling. *Eur J Intern Med.* 2007;18(4):267-71. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.007.
69. Yang X.P., Irani K., Mattagajasingh S., Dipaula A., Khanday F., Ozaki M., Fox-Talbot K., Baldwin W.M. 3rd, Becker L.C. Signal transducer and activator of transcription 3alpha and specificity protein 1 interact to upregulate intercellular adhesion molecule-1 in ischemic-reperfused myocardium and vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1395-400. doi: 10.1161/01.ATV.0000168428.96177.24.
70. Meng Z.Z., Liu W., Xia Y., Yin H.M., Zhang C.Y., Su D., Yan L.F., Gu A.H., Zhou Y. The pro-inflammatory signalling regulator Stat4 promotes vasculogenesis of great vessels derived from endothelial precursors. *Nat Commun.* 2017;8:14640. doi: 10.1038/ncomms14640.
71. Guzik T.J., Nosalowski R., Maffia P., Drummond G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Jan 3. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1. Online ahead of print.
72. Vande Walle L., Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(1):43-66. doi: 10.1038/s41573-023-00822-2.
73. Toldo S., Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Nov 3. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.
74. Potere N., Garrad E., Kanthi Y., Di Nisio M., Kaplanski G., Bonaventura A., Connors J.M., De Caterina R., Abbate A. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084.
75. SenBanerjee S., Lin Z., Atkins G.B., Greif D.M., Rao R.M., Kumar A., Feinberg M.W., Chen Z., Simon D.I., Lusinskas F.W., Michel T.M., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardena G., Jain M.K. KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J Exp Med.* 2004;199(10):1305-15. doi: 10.1084/jem.20031132.
76. Bhattacharya R., SenBanerjee S., Lin Z., Mir S., Hamik A., Wang P., Mukherjee P., Mukhopadhyay D., Jain M.K. Inhibition of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by the Kruppel-like factor KLF2. *J Biol Chem.* 2005;280(32):28848-51. doi: 10.1074/jbc.C500200200.
77. Parmar K.M., Larman H.B., Dai G., Zhang Y., Wang E.T., Moorthy S.N., Kratz J.R., Lin Z., Jain M.K., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardena G. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest.* 2006;116(1):49-58. doi: 10.1172/JCI24787.
78. Dekker R.J., Boon R.A., Rondaij M.G., Kragt A., Volger O.L., Elderkamp Y.W., Meijers J.C., Voorberg J., Pannekoek H., Horrevorts A.J. KLF2 provokes a gene expression pattern that establishes functional quiescent differentiation of the endothelium. *Blood.* 2006;107(11):4354-63. doi: 10.1182/blood-2005-08-3465.
79. Hartmann P., Zhou Z., Natorelli L., Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Zhu M., Grommes J., Steffens S., Weber C., Schober A. Endothelial Dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4. *Nat Commun.* 2016;7:10521. doi: 10.1038/ncomms10521.
80. Yoshida T., Yamashita M., Horimai C., Hayashi M. Deletion of Kruppel-like factor 4 in endothelial and hematopoietic cells enhances neointimal formation following vascular injury. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000622. doi: 10.1161/JAHA.113.000622.
81. Hamik A., Lin Z., Kumar A., Balcells M., Sinha S., Katz J., Feinberg M.W., Gerzsten R.E., Edelman E.R., Jain M.K. Kruppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. *J Biol Chem.* 2007;282(18):13769-79. doi: 10.1074/jbc.M700078200.
82. Zakkar M., Van der Heiden K., Luong le A., Chaudhury H., Cuhlmann S., Hamdulay S.S., Krams R., Edirisinghe I., Rahman I., Carlsen H., Haskard D.O., Mason J.C., Evans P.C. Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1851-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193375.
83. Chen X.L., Dodd G., Thomas S., Zhang X., Wasserman M.A., Rovin B.H., Kunsch C. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(5):H1862-70. doi: 10.1152/ajpheart.00651.2005.
84. Chen X.L., Varner S.E., Rao A.S., Grey J.Y., Thomas S., Cook C.K., Wasserman M.A., Medford R.M., Jaiswal A.K., Kunsch C. Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated

genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. *J Biol Chem.* 2003;278(2):703-11. doi: 10.1074/jbc.M203161200.

85. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):692-704. doi: 10.1038/nri3908.

86. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.* 2014;41(5):694-707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.

87. Pickett J.R., Wu Y., Zacchi L.F., Ta H.T. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. *Cardiovasc Res.* 2023;119(13):2278-2293. doi: 10.1093/cvr/cvad130.

88. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta.* 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487.

89. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

90. Aman J., Margadant C. Integrin-Dependent Cell-Matrix Adhesion in Endothelial Health and Disease. *Circ Res.* 2023;132(3):355-378. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322332.

91. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. *Trends Microbiol.* 2024;32(1):53-67. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.004.

92. Colunga Biancatelli R.M.L., Solopov P.A., Sharlow E.R., Lazo J.S., Marik P.E., Catravas J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(2):L477-L484. doi: 10.1152/ajplung.00223.2021.

93. Biering S.B., Gomes de Sousa F.T., Tjang L.V., Pahmeier F., Zhu C., Ruan R., Blanc S.F., Patel T.S., Worthington C.M., Glasner D.R., Castillo-Rojas B., Servellita V., Lo N.T.N., Wong M.P., Warnes C.M., Sandoval D.R., Clausen T.M., Santos Y.A., Fox D.M., Ortega V., Näär A.M., Baric R.S., Stanley S.A., Aguilar H.C., Esko J.D., Chiu C.Y., Pak J.E., Beatty P.R., Harris E. SARS-CoV-2 Spike triggers barrier dysfunction and vascular leak via integrins and TGF- β signaling. *Nat Commun.* 2022;13(1):7630. doi: 10.1038/s41467-022-34910-5.

94. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.J., Liechty B., Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann Diagn Pathol.* 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682.

95. Perico L., Morigi M., Pezzotta A., Locatelli M., Imberti B., Corna D., Cerullo D., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thromboinflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. *Sci Rep.* 2023;13(1):11392. doi: 10.1038/s41598-023-38382-5.

96. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5 \beta 1$ and NF- κ B signaling. *J Biol Chem.* 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

97. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L., Bellien J., Burtey S., Frimat M., Jarrot P.A., Kaplanski G., Le Quintrec M., Pernin V., Rigotherier C., Sallée M., Fremeaux-Bacchi V., Guerrot D., Roumenina L.T. Endothelium structure and function in kidney

health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

98. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.

99. Drost C.C., Unger A., Linke W.A., Vink H., Kumpers P. The dynamics of the endothelial glycocalyx: a rare snapshot by electron microscopy. *Angiogenesis.* 2023;26(4):487-491. doi: 10.1007/s10456-023-09880-x.

100. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(8):439-53. doi: 10.1038/nrcardio.2012.64.

101. Hong J.K., Waterhouse A. Bioinspired Approaches to Engineer Antithrombogenic Medical Devices for Vascular Intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(6):797-812. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318238.

102. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.

103. Johnston-Cox H.A., Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signal.* 2011;7(3):357-65. doi: 10.1007/s11302-011-9220-4.

104. Bhargavan B., Kanmogne G.D. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Inhibits TFPI and Induces Thrombogenic Factors in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for COVID-19 Coagulopathy Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10436. doi: 10.3390/ijms231810436.

105. Zhou G., Hamik A., Nayak L., Tian H., Shi H., Lu Y., Sharma N., Liao X., Hale A., Boerboom L., Feaver R.E., Gao H., Desai A., Schmaier A., Gerson S.L., Wang Y., Atkins G.B., Blackman B.R., Simon D.I., Jain M.K. Endothelial Kruppel-like factor 4 protects against atherothrombosis in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4727-31. doi: 10.1172/JCI66056.

106. Boon R.A., Horrevoets A.J. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. *Hamostaseologie.* 2009;29(1):39-40, 41-3.

107. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

108. Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron microscopy approach. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(1):6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. (In Russian)

109. Mukhamadiyarov R. A., Kutikhin A. G. Backscattered scanning electron microscopy approach to assess microvessels in health and disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;169(4): 514-520. (In Russian)

110. Mukhamadiyarov R.A., Klyshnikov K.Yu., Koshelev V.A., Kutikhin A.G. Potential of diagnostic electron microscopy of calcification, pathological neovascularization and elastolysis in combination with phenotyping of cell populations in large arteries. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909 (In Russian)

Для цитирования: Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Канонькина А.Ю., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(3S): 191-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207

To cite: Bogdanov L.A., Koshelev V.A., Mukhamadiyarov R.A., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Kondratiev E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G. Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(3S): 191-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207